

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/EP05/000927

International filing date: 31 January 2005 (31.01.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: DE
Number: 10 2004 009 051.3
Filing date: 23 February 2004 (23.02.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 13 May 2005 (13.05.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



EP/05/927

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 10 2004 009 051.3

Anmeldetag: 23. Februar 2004

Anmelder/Inhaber: Cavis microcaps GmbH, 55129 Mainz/DE

Erstanmelder: Dr. Rainer P o m m e r s h e i m ,
55116 Mainz/DE

Bezeichnung: Mikrokapsel mit verzögerter Freisetzung zur Immobi-
lisierung von chemischen und/oder biologischen Ma-
terialien sowie Verfahren zu ihrer Herstellung

IPC: B 01 J, A 61 K

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 22. April 2005
Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag


Faust

23.02.2004

Dr. Rainer Pommersheim
Kupferbergterrasse 21
55116 Mainz

Mikrokapsel mit verzögerter Freisetzung zur Immobilisierung von chemischen
und/oder biologischen Materialien sowie Verfahren zu ihrer Herstellung

Zusammenfassung

Die Erfindung bezieht sich auf eine Mikrokapsel insbesondere zur Immobilisierung von chemischem und/oder biologischem Material, sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung, die über einen enzymatischen und/oder anderen chemischen oder physikalischen Prozess bei relativ geringer mechanischen Beanspruchung zeitversetzt zerstört wird, wodurch das eingeschlossene Material freigesetzt wird. Dieses Material kann im Sinne der vorliegenden Erfindung sowohl eine chemische Substanz wie z.B. ein Wirkstoff usw. oder auch biologisches Material wie beispielsweise Mikroorganismen, Zellen oder Gemische davon sein. Die Kapsel enthält in ihrem Inneren beispielsweise ein Enzym, das bei Lagerung der Kapsel inaktiv ist, jedoch durch äußere Faktoren aktiviert werden kann. Infolge dieser Aktivierung spaltet das Enzym eine oder mehrere Komponenten aus denen die Kapsel besteht. Dadurch wird die ursprünglich stabile Kapsel mechanisch instabil und das eingeschlossene Material kann schon bei relativ geringer mechanischer Beanspruchung freigesetzt werden.

Beschreibung

Die Erfindung bezieht sich auf eine Mikrokapsel insbesondere zur Immobilisierung von chemischem und/oder biologischem Material, sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung, die über einen enzymatischen und/oder anderen chemischen oder physikalischen Prozess bei relativ geringer mechanischen Beanspruchung zeitversetzt zerstört wird, wodurch das eingeschlossene Material freigesetzt wird. Dieses Material kann im Sinne der vorliegenden Erfindung sowohl eine chemische Substanz wie z.B. ein Wirkstoff usw. oder auch biologisches Material wie beispielsweise Mikroorganismen, Zellen oder Gemische davon sein. Die Kapsel enthält in ihrem Inneren beispielsweise ein Enzym, das bei Lagerung der Kapsel inaktiv ist, jedoch durch äußere Faktoren aktiviert werden kann. Infolge dieser Lagerung spaltet das Enzym eine oder mehrere Komponenten aus denen die Kapsel besteht. Dadurch wird die ursprünglich stabile Kapsel mechanisch instabil und das eingeschlossene Material kann schon bei relativ geringer mechanischer Beanspruchung freigesetzt werden.

Eine solche Kapsel besteht aus einem vorzugsweise kugelförmigen Kern, der das immobilisierte Material enthält, der von einer Hülle umgeben sein kann, die diesen Kern vollständig umschließt.

In der Praxis kommt es häufig vor, dass bestimmte Wirkstoffe oder auch Mikroorganismen ihre Wirkung erst zeitversetzt entfalten sollen. Dies kann beispielsweise der Fall sein, wenn eine bestimmte Komponente aus einem Gemisch während dessen Lagerung inaktiv sein sollte, die volle Wirkung aber bei Anwendung entfalten muss.

Ein Beispiel hierfür wären Fruchtsaftkonzentrate, die bei Lagerung in Gelform Wirkstoffe enthalten, die erst bei Verdünnung, also bei Zugabe von Wasser aktiviert werden sollen.

Bei Backmischungen ist oft erforderlich, dass bestimmte Komponenten während der Lagerung zusätzlich geschützt werden müssen. Dieser Schutz muss jedoch bei deren Anwendung inaktiviert werden, so dass die Zutaten ihre volle Wirkung entfalten können.

Bei chemischen oder biologischen Schädlingsbekämpfungsmitteln ist es oft wünschenswert, dass diese nach deren Ausbringung ihre Wirksamkeit entweder über einen längeren Zeitraum oder erst zeitversetzt entfalten sollen.

Durch eine Verkapselung einzelner Komponenten kann dies erzielt werden. Die eingesetzte Verkapselungstechnik muss allerdings sicherstellen, dass das eingeschlossene Material bei Bedarf wieder freigesetzt wird, damit der Stoff oder Organismus seine volle Wirkung entfalten kann. Diese Freisetzung muss durch äußere Faktoren wie Feuchtigkeit, Verdünnung oder die Zugabe eines bestimmten Stoffes steuerbar sein.

Der Begriff „Verkapselung“ ist in der Fachliteratur sehr verbreitet. Im technischen Maßstab haben sich bisher hauptsächlich Verfahren durchgesetzt, bei denen erst Trägerpartikel hergestellt werden, die anschließend mit einem Wirkstoff beladen werden. Oft werden auch sogenannte Tauchverfahren, wie sie beispielsweise bei der Herstellung von Medikamenten Süßigkeiten eingesetzt werden, als Verkapselung bezeichnet, oder auch Sprühbeschichtungen wie sie in Chemischen oder Pharmazeutischen Industrie verbreitet sind. Hierbei werden Feststoffe durch Tauchen oder Besprühen mit einer Membran überzogen. Für spezielle Anwendungen werden häufig auch Stoffe durch eine chemische Fällung in Gelpartikel eingeschlossen.

Es gibt auch zahlreiche Schutzrechte oder Schutzrechtsanmeldungen, die Mikrokapseln zum Gegenstand haben. So beschreibt beispielsweise die Offenlegungsschrift DE 196 44 343 A1 eine Mikrokapsel mit einem Durchmesser von einigen μm , die in einem Emulsionsprozeß hergestellt wird. Hier werden Öle oder in diesem Öl lösliche Stoffe in einem Grundstoff beispielsweise Alginat emulgiert und daraus in einem weiteren Emulsionsprozess 0,5 – 20 μm große Kapseln geformt, die dann in der Lebensmittel- oder Pharmaindustrie eingesetzt werden können. Diese Kügelchen eignen sich aber nicht zur Immobilisierung größerer Feststoffpartikel, oder gar lebender Zellen. Auch sind sie nicht für den den erfindungsgemäßen Zweck einsetzbar.

In der US – Patentanmeldung 4,389,419 wird ein ähnliches Verfahren zur Verkapselung von Ölen und öllöslichen Substanzen beschrieben. Ähnlich dem o.g. Schutzrecht wird hier eine Emulsion des Öls mit einem Grundstoff (Alginat) in einem ersten Schritt erzeugt. Allerdings werden in diesem Fall dem Alginat noch einige Füllstoffe beigemengt und die Kapseln durch Extrudieren durch eine Düse und Fällen in einem Fällbad geformt und nicht durch einen weiteren Emulsionsschritt. Diese Kapseln sind größer als die im ersten Schutzrecht beschriebenen. Bei höherer mechanischer Beanspruchung bluten die Kapseln aus, ähnlich

einem ölgetränkten Schwamm, was sie ebenfalls von denen in der vorliegenden Erfindung beschriebenen unterscheidet.

Eine Klasse für sich sind sogenannte Membran – Kapseln. F. Lim und A. Sun beschreiben in der Zeitschrift „Science“ Band 210, Seiten 908-910, Jahrgang 1980 eine Kapsel mit einer semipermeablen Membran zur Immobilisierung von lebenden Zellen bei der der Kapselkern aus einer einzigen Schicht eines Poly-L-Lysin / Alginatkomplexes umgeben ist. Bei diesen Kapseln wird ein Austreten der Zellen aus dem Kapselkern verhindert. Jedoch können darin keine Moleküle von der Größe eines Enzyms oder kleiner eingeschlossen werden, da die Membran dafür durchlässig ist. Diese Membrankapsel eignet sich wegen ihrer relativ geringen mechanischen Stabilität darüber hinaus nicht zum Einsatz in technischen Prozessen.

In der Patentanmeldung DE 43 12 970.6 wird eine Membrankapsel beschrieben, die auch zur Immobilisierung von Enzymen und Proteinen geeignet ist. Hier ist der Kern, der das Immobilisat enthält mit einer mehrlagigen Hülle umgeben, wobei jede dieser Lagen der gesamten Hülle eine gewisse Eigenschaft verleiht. Über die vorteilhafte Wahl der Hüllpolymere kann die Durchlässigkeit der Membran so verringert werden, dass die Enzyme in der Kapsel bleiben, während die viel kleineren Substrate und Produkte die Membran passieren können. Diese Kapseln sind bei sehr unterschiedlichen Konzentrationen des umgebenden Mediums stabil. Die Membran hat eine fest eingestellte, definierte Durchlässigkeit und verhindert so eine Freisetzung des eingeschlossenen Materials.

Die Patentschrift EP 0 782 853 B1 beschreibt eine Mikrokapsel deren Hülle aus mehreren speziellen Schichten aufgebaut ist. Mindestens eine dieser Schichten besteht aus einem Material, das als Funktion einer Innenkonzentration und/oder anderen physikalischen Faktoren seine Struktur und somit die Porengröße der Hülle verändert. Bei dieser Kapsel bleibt der Kern immer erhalten. Lediglich die Hülle verändert ihre Durchlässigkeit, was zwar eine teilweise aber nicht eine vollständige Freisetzung des eingeschlossenen Materials ermöglicht. Die Kapsel bleibt in jedem Fall intakt. Nur die Durchlässigkeit der Membran wird verändert.

Auch auf dem Gebiet der Waschmittel oder kosmetischen Erzeugnisse gibt es eine Reihe von Patenten und Schutzrechtsanmeldungen, die Produkte mit verkapselten Wirkstoffen beschreiben. Bei allen diesen Schriften beschreiben jedoch Kapseln, die entweder für biologisches, lebendes Material völlig ungeeignet sind oder nur durch eine äußere relativ hohe Beanspruchung den eingeschlossenen Stoff freisetzen.

So sind beispielsweise aus der Offenlegungsschrift DE 22 15 441 wässrige, flüssige Geschirrspülmittel bekannt, die Kapseln aus den Polymeren Carrageenan, Polyvinylalkohol oder Celluloseether beinhalten bekannt. Die Polymere und die Elektrolyte sind so gewählt, dass die Stabilität der Kapseln im Mittel sowie deren Auflösung bei Verdünnung gewährleistet sind. Die verwendeten Polymere sind jedoch für die Verkapselung von lebendem Material nicht geeignet.

Die britische Patentschrift 1 471 406 betrifft flüssige, wässrige Waschmittel mit Kapseln mit einem Durchmesser von 0,1 bis 5 mm. Diese Kapseln sollen empfindliche Inhaltsstoffe temperatur-, lager und transportstabiler machen und diese erst unmittelbar vor oder während der Anwendung freisetzen. Die Inhaltsstoffe sind entweder ganz oder teilweise von den Kapseln eingeschlossen wobei die Kapseln nicht näher definiert sind.

Die deutsche Anmeldung DE 199 18 267 beschreibt ebenfalls flüssige Waschmittel mit verkapselten Inhaltsstoffen. Als Kapseln im Sinne dieser Erfindung sind sämtliche auf dem Markt angebotenen in tensidstabilen Sphären eingeschlossenen Materialien definiert. Eine Methode zur Herstellung der Kapseln wird jedoch nicht beschrieben.

Hiervon ausgehend liegt der Erfindung das Problem zugrunde eine Kapsel zu erzeugen, die sowohl leblose Stoffe als auch lebende Organismen enthalten kann. Gleichzeitig ist ihre mechanische Festigkeit so einstellbar, dass sie in technische Prozessen eingesetzt werden kann wobei sie in einem bestimmten Medium stabil und lagerfähig ist. Bei Veränderungen des umgebenden Mediums wird diese Kapsel mechanisch instabil so dass sie schon bei relativ kleiner mechanischer Belastung zerstört wird und so das eingeschlossene Material freigesetzt. Die Kapsel soll in einer Vielzahl von Medien verwendbar sein, diese nicht durch Ausbluten beeinträchtigen und gleichzeitig ohne Einbußen in ihrer Funktion, getrocknet werden können.

Erfindungsgemäß wird das Problem dadurch gelöst, dass in einem ersten Schritt eine Kapsel in Flüssigphase hergestellt wird, die das zu verkapselnde Material vollständig umschließt. In einem zweiten Schritt wird die Kapsel getrocknet. Die Matrixsubstanz der Kapsel oder die Hülle enthält mindestens einen Stoff, der entweder enzymatisch oder durch andere physikalische und/oder chemische Prozesse verändert werden kann, so dass die mechanische Stabilität der gesamten Kapsel nicht mehr gegeben ist.

Diese Veränderung kann beispielsweise durch ein Enzym verursacht werden, das die Kapsel enthält und das in der trockenen Kapsel oder unter den Bedingungen unter denen die Kapsel gelagert wird, inaktiv ist. Bei Befeuchten der Kapsel oder durch eine Veränderung der physikalisch-chemischen Parameter der umgebenden Mediums wird das Enzym aktiv. Dadurch spaltet das Enzym eine oder mehrere Komponenten der Kapsel. Diese wird mechanisch instabil und setzt das eingeschlossene Material frei.

Dieser Effekt kann aber nicht nur enzymatisch erzeugt werden. Wird die Kapsel nämlich in einem reversiblen Prozess ausgehärtet, der durch Zugabe bestimmter Reagenzien umgekehrt werden kann, kann die Kapsel zu einem späteren Zeitpunkt wieder aufgelöst werden wodurch das eingeschlossene Material freigesetzt wird.

Der Kerngedanke der Erfindung besteht demnach darin, die Matrix und/oder eine eventuelle Substanz aus der die Kapsel besteht so zu wählen, dass sie durch eine Veränderung externer physikalischer und/oder chemischer Parameter zerstört werden kann. Dies kann z.B. durch die Aktivierung eines Enzyms im Inneren der Kapsel erfolgen, das wesentliche Komponenten des Kapselmateri als spaltet. Diese Zerstörung der Kapsel kann aber auch auf anderem Weg erfolgen. Das Material, das in der Kapselmatrix eingeschlossen ist wird dabei freigesetzt. Um ein Ausbluten des in der Kapsel befindlichen Materials während der Lagerung der Kapsel zu verhindern kann diese von einer Hüllmembran umgeben sein.

Bei geeigneter Wahl der Materialien und der Parameter des Herstellungsverfahrens können in einer solchen Kapsel eine Reihe unterschiedlicher Materialien eingeschlossen werden, wie beispielsweise:

- wasserlösliche oder wasserunlösliche Stoffe
- fette, Öle, Emulsionen oder Suspensionen
- Feststoffe
- lebende oder tote Zellen
- lebende oder tote Mikroorganismen
- Gemische aus einer oder mehreren oben genannten Klassen

Diese Kapsel ist wie folgt aufgebaut: Der Kapselkern besteht aus einer Grundsubstanz, aus der eine Matrix gebildet wird, in die das zu immobilisierende Material eingebettet ist. Diese Grundsubstanz muß ein Stoff sein, der vertropft werden kann, aus dem mittels einer Fällung durch Ioneneinwirkung oder einen Temperaturgradienten vorzugsweise kugelförmige poröse Partikel geformt werden können. Solche Substanzen können z.B. Na-Alginat aber auch Agarose oder Sephadex usw. sein.

Wenn durch die Kapsel beispielsweise Enzyme oder Öle, Emulsionen usw. oder auch lebende Zellen oder Organismen eingeschlossen werden sollen oder in allen anderen Fällen, bei denen eine bestimmte mechanische Stabilität der Kapsel eingestellt werden soll, ist es vorteilhaft, den Kapselkern mit einer zusätzlichen Membran zu umgeben. Diese Membran kann aus einem Polyelektrolytkomplex, der in mehrerer Lagen aufgebracht werden kann bestehen. Derartige Polyelektrolytkomplexe werden gebildet aus dem Zusammenwirken eines Polyanion und Polykations. Als Polyanion sind beispielsweise wasserlösliche Zellulosederivate wie z.B. Carboxymethylcellulose, Cellulosesulfat oder auch Pectine, Alginate aber auch synthetische Polymere wie Polyacryl- oder Polymethacrylsäuren usw. zu verwenden. Als Polykation kommen vor allem Naturstoffe wie Chitosan aber auch synthetische Polymere wie Polyethylenimin oder Polydiethyldiallylammoniumchlorid in Betracht.

Die o.g. Membran kann aber auch durch ein direktes Beschichten mit verschiedenen Substanzen erzeugt werden. Dieses Beschichten kann entweder während einer eventuellen Trocknung der Kapseln erfolgen oder durch ein nachträgliches Coaten aufgebracht werden. Sollen die Kapseln im Lebensmittel- oder Pharmabereich eingesetzt werden kann diese Beschichtungssubstanz entweder beispielsweise Schellack oder eine andere für den jeweiligen Bereich zugelassene Substanz sein. Für den chemischen Bereich können dafür auch andere filmbildende Verbindungen wie z.B. Nitrocellulosederivate oder Polyvinylacetate usw. verwendet werden.

In manchen Fällen kann es auch von Vorteil sein, eine Kapsel durch eine Kombination der beiden o.g. Ansätze herzustellen. Bei einer derartigen Kapsel hätte man einen zusätzlichen Parameter um die Lagereigenschaften zu beeinflussen und ein Ausbluten des eingeschlossenen Materials und/oder eine Wechselwirkung mit dem umgebenden Medium bei Lagerung zu verhindern wodurch ihre Zuverlässigkeit erhöht wird.

Ein Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen Mikrokapsel stellt sich wie folgt dar:

Beispiel 1:

Kapsel mit enzymatischer Freisetzung

In einem ersten Schritt wird in eine 1-2 %-ige Grundstofflösung, beispielsweise Na-Alginat, das zu verkapselnde Material eingerührt. Diese Grundstofflösung kann auch noch Pectin in

ähnlicher Konzentration wie das Alginat enthalten. Bei Bedarf kann anschließend ein Füllstoff wie beispielsweise Quarzsand oder Kieselerde beigemischt werden, so dass das Gemisch anschließend einen Trockengehalt von z.B. ca. 20-40 % hat. Zusätzlich wird dem Gemisch Pectinase in einer Konzentration von ³⁵ 10.000 U / kg Gemisch zugesetzt. Diese Mixtur wird dann auf einen pH von ca. 4 gepuffert und in ein Fällbad eingetropft. Dieses Vertropfen kann durch jedes handelsübliche System erfolgen, dass gleichmäßige Tropfengrößen liefert. Beste Ergebnisse wurden mit sogenannten Zweistoffdüsen erzielt. Dies sind Düsen, bei denen der Tropfenabstoß an den Kapillaren durch die die Mixtur gepresst wird durch einen konzentrischen Luftstrom erfolgt.

Das Fällbad kann eine 1-2 %-ige Salzlösung sein, die ein oder mehrere mehrwertige Metallionen enthält, wie z.B. Ca^{++} , Ba^{++} , usw. Setzt man dem Fällbad eine verdünnte Lösung eines Polykations zu, wie beispielsweise Polyethylenimin, Chitosan usw. entsteht zeitgleich dem Ausfällen eine dünne Membran, die ein Ausbluten des eingeschlossenen Materials aus der Kapsel verhindert. Durch wiederholtes Umspülen dieser Kapsel mit unterschiedlich geladenen Polyelektrolytlösungen kann eine Membran aufgebaut werden, die der Kapsel eine der Anwendung entsprechende mechanische Festigkeit verleiht. Als Polykation können hierzu verdünnte Lösungen von Chitosan, Polyethylenimin usw. verwendet werden. Als Polyanion können verdünnte Lösungen von Pectinen, Alginat usw. eingesetzt werden. Bei diesem Vorgang ist es von Vorteil, dass dieses Umspülen in Form einer Wirbelschicht erfolgt. Hierfür werden die Kapseln in einem geeigneten Gefäß von den Beschichtungslösungen mit einer Geschwindigkeit umspült, die groß genug ist die Kügelchen nicht nur zu verwirbeln sondern sie auch in Schwebe zu halten.

Anschließend werden die Kügelchen gewaschen und getrocknet. Das Trocknen kann mit handelsüblichen Trocknern erfolgen wobei die besten Ergebnisse mit Wirbelschicht- oder Vibrations-Chargentrocknern erzielt wurden. Der Feuchtigkeitsgrad nach der Trocknung soll nicht höher als 3-7 % betragen.

Nach dem Trocknen wird die Kapsel trocken und bei niedriger Temperatur gelagert. Befeuchtet man die Kapsel zu einem späteren Zeitpunkt, wird das Enzym aktiviert und es spaltet die Polyguluronketten der Pectin-Anteile sowie anderer entsprechender Komponenten der Kapsel (z.B. Alginat) sowohl im Kern als auch in der Hülle. Dadurch wird die Kapsel soweit destabilisiert, dass kleine mechanische Beanspruchungen ausreichen um die Kapsel zu zerstören und das eingeschlossene Material freizusetzen.

Beispiel 2:

Kapsel mit physikalisch/chemischer Freisetzung

Wie bei Beispiel 1 wird auch hier in einem ersten Schritt in eine 1-2 % -ige Grundstofflösung, beispielsweise Na-Alginat- das zu verkapselnde Material eingerührt. Allerdings kann hier auf die Zugabe von Pectin oder der Pectinase verzichtet werden. Anschließend kann wie in Beispiel 1 ein Füllstoff wie beispielsweise Quarzsand oder Kieselerde beigemischt werden, so dass das Gemisch anschließend einen Trockengehalt von z.B. ca. 20-40 % hat. Dieser Füllstoff kann jedoch auch fehlen. Diese Mixtur wird dann in ein Fällbad eingetropft. Dieses Vertropfen kann durch jedes handelsübliche System erfolgen, dass gleichmäßige Tropfengrößen liefert. Beste Ergebnisse wurden mit sogenannten Zweistoffdüsen erzielt. Dies sind Düsen, bei denen der Tropfenabstoß an den Kapillaren durch die die Mixtur gepresst durch einen konzentrischen Luftstrom erfolgt.

Bei Bedarf können die erhaltenen Partikel wie in Beispiel 1 beschrieben beschichtet werden. Obwohl die Kügelchen auch nass gebrauchsfertig sind, ist es vorteilhaft sie zu trocknen.

Das Trocknen kann mit handelsüblichen Trocknern erfolgen wobei die besten Ergebnisse mit Wirbelschicht- oder Vibrations-Chargentrocknern erzielt wurden. Der Feuchtigkeitsgrad nach der Trocknung soll nicht höher als 3-7 % betragen.

Ein Medium das die so erhaltenen Kapseln wieder zerstört ist beispielsweise eine 1-2 % -ige wässrige Lösung von Na-Citrat. Alternativ kann auch eine Lauge mit einem stark alkalischen pH-Wert eingesetzt werden.

Setzt man die Kapseln mit einem solchen Medium in Kontakt, wird der reversible Vorgang des Gelierens im Fällbad umgekehrt und die Kapsel löst sich auf.

Setzt man die trockenen Kapseln beispielsweise einer trockenen Backmischung zu, die auch Na-Citrat enthält und befeuchtet diese Mischung, werden die Kügelchen zerstört und setzen das eingeschlossene Material frei.

Patentansprüche

1. Mikrokapsel insbesondere zum Immobilisieren von Feststoffen, Flüssigkeiten, Zellen, Mikroorganismen und/oder Gemischen aus diesen Materialien zum Einsatz in der Chemie, Lebensmitteltechnik, und/oder Pharmazie mit einem den zu immobilisierenden Stoff enthaltenden, vorzugsweise kugelförmigen Kern und vorzugsweise eine ihn umschließende Hülle, dadurch gekennzeichnet dass die Kapsel bei Lagerung stabil ist und mindestens eine Komponente enthält, die durch eine spätere Veränderung der physikalischen und/oder chemischen Parameter des umgebenden Mediums zu einer Zerstörung der Kapsel und Freisetzung des eingeschlossenen Materials führt.

dass die in der Kapsel enthaltene Komponente, die durch eine spätere Veränderung der physikalischen und/oder chemischen Parameter des umgebenden Mediums zu einer Zerstörung der Kapsel und Freisetzung des eingeschlossenen Materials führt, ein Enzym ist, das bestimmte Stoffe der Kapselmatrix und/oder Kapselmembran spalten kann.

dass die in der Kapsel und/oder Kapselmembran enthaltene Komponente, die durch eine spätere Veränderung der physikalischen und/oder chemischen Parameter des umgebenden Mediums zu einer Zerstörung der Kapsel und Freisetzung des eingeschlossenen Materials führt, eine Substanz ist, die durch ein in der Kapsel enthaltenes Enzym gespalten werden kann.

die in der Kapsel enthaltene Komponente, die durch eine spätere Veränderung der physikalischen und/oder chemischen Parameter des umgebenden Mediums zu einer Zerstörung der Kapsel und Freisetzung des eingeschlossenen Materials führt, eine Substanz ist, die in einem reversiblen Prozess durch Ioneneinwirkung gefällt werden kann.

dass das zu immobilisierte Material von der Matrix (dem Kapselkern) vollständig umschlossen wird,

dass der Kapselkern von einer ihn vollständig umschließenden, mehrlagigen Hülle umgeben sein kann

dass die Hülle mindestens eine Schicht enthält, die mit der benachbarten darunterliegenden und/oder darüberliegenden kovalent und/oder elektrostatisch verbunden ist.

dass mindesten eine Lage der Hülle durch Beschichten mit einem Feststoff auf den Kapselkern aufgebracht wird,

dass mindesten eine Lage der Hülle durch eine membranbildende Flüssigkeit auf dem Kapselkern gebildet wird,

dass mindesten eine Lage der Hülle sowohl durch Komplexbildung als auch Beschichtung gebildet wird

2. Mikrokapsel nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet dass die Substanz die die Kernmatrix bildet ein Stoff ist, der vertropft werden kann, aus dem mittels einer Fällung durch chemische Einwirkung oder einen Temperaturgradienten vorzugsweise kugelförmige Partikel geformt werden können.

3. Mikrokapsel nach Anspruch 1 oder 2 dadurch gekennzeichnet dass die Substanz die den zu immobilisierenden Stoff im Inneren der Kernmatrix umgibt ein Öl sein kann oder eine andere mit der Matrixsubstanz nicht mischbare Flüssigkeit wie z.B. ein Kohlenwasserstoff, ein Kohlenwasserstoffgemisch.

4. Mikrokapsel nach Anspruch 1 bis 3 dadurch gekennzeichnet dass der zu immobilisierende Stoff mit einer zweiten im Kapselinneren befindlichen Substanz die mit der Matrixsubstanz eine Phasengrenze ausbildet eine Suspension bildet.

5. Mikrokapsel nach Anspruch 1 bis 4 dadurch gekennzeichnet dass der zu immobilisierende Stoff mit der einer zweiten im Kapselinneren befindlichen Substanz die mit der Matrixsubstanz eine Phasengrenze ausbildet eine flüssig/flüssig Emulsion bildet.

6. Mikrokapsel nach Anspruch 1 bis 5 dadurch gekennzeichnet dass die Kernmatrix oder mindestens eine Phase im Kapselkern einen Feststoff enthält

7. Mikrokapsel nach Anspruch 1 bis 6 dadurch gekennzeichnet dass mindestens eine Phase im Kapselkern eine Flüssigkeit enthält

8. Mikrokapsel nach Anspruch 1 bis 7 dadurch gekennzeichnet dass mindestens eine Phase im Kapselkern Zellen enthält

9. Mikrokapsel nach Anspruch 1 bis 8 dadurch gekennzeichnet dass mindestens eine Phase im Kapselkern Mikroorganismen enthält

10. Mikrokapsel nach Anspruch 1 bis 9 dadurch gekennzeichnet dass das Beschichten der Kapseln in einem Wirbelschicht- oder Fließbettverfahren erfolgt

11. Mikrokapsel nach Anspruch 1 bis 10 dadurch gekennzeichnet dass sie ohne signifikante Einbußen an Funktionalität getrocknet werden kann

12. Mikrokapsel nach Anspruch 1 bis 11 dadurch gekennzeichnet dass das Trocknen der Kapseln in einem Wirbelschicht- oder Fließbettverfahren erfolgt

13. Mikrokapsel nach Anspruch 1 bis 12 dadurch gekennzeichnet dass beim ihrem Trocknen in einem Wirbelschicht- oder Fließbettverfahren in die Kolonne zusätzlich ein Feststoff eingeblasen wird, der auf der Kapseloberfläche eine Membran bildet

14. Mikrokapsel nach Anspruch 1 bis 13 dadurch gekennzeichnet dass alle Stoffe aus denen sie besteht lebensmittelzugelassen sein können

15. Mikrokapsel nach Anspruch 1 bis 14 bei deren Herstellung einige, mehrere oder alle der nachfolgenden Schritte durchgeführt werden, von denen auch einige Schritte mehrmals wiederholt werden können:

Lösen oder Suspendieren des zu verkapselnden Materials in einem Grundstoffgemisch

- Beimischen eines Enzyms, das bestimmte Komponenten dieses Gemisches und/oder Kapselbeschichtung spalten kann.
- Vertropfen dieser Grundstoff-Suspension oder Lösung
- Füllen der Tropfen
- Versiegeln der Tropfen bei gleichzeitiger Fällung durch Umspülen der Kügelchen in einem Fällbad, das neben dem Fällreagenz auch eine ionische Polymerlösung enthält
- Spülen und Suspendieren der durch Fällung entstandenen Kügelchen in einer Waschflüssigkeit

- Umspülen der Kügelchen mit einer kationischen oder anionischen Polymerlösung und Ausbilden einer kationischen oder anionischen Ladung an der Kugeloberfläche
- Waschen der Kügelchen mit einer Waschflüssigkeit
- Umspülen der Kügelchen mit einer anionischen oder kationischen Polymerlösung und Ausbilden einer anionischen oder kationischen Ladung an der Kugeloberfläche
- Spülen und Suspendieren der durch Fällung entstandenen Kügelchen in einer Waschflüssigkeit
- Trocknen der Kügelchen
- Einbringen (Suspendieren) der getrockneten Kügelchen in ein konzentriertes Medium, wie z.B. einem Gel
- Lagern der Kügelchen in diesem konzentrierten Medium über einen bestimmten Zeitraum